

## VIGENCIA DE LAS PRUEBAS INTRADÉRMICAS EN LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS MICOSIS ENDÉMICAS

(VALIDITY OF THE HISTOPLASMIN HYPERSENSIBILITY TESTS IN THE EPIDEMIOLOGIC SURVEILLANCE OF THE ENDEMIC MYCOSES)

**Aida A. van Gelderen.**

Cátedra Micología, Instituto de Microbiología «Luis C. Verna»,  
Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán.  
Ayacucho 491, (4000) San Miguel de Tucumán, R. Argentina.  
Tel: 54-381-4247752 Int. 7012  
E-mail: micologia@fbqf.unt.edu.ar

RECIBIDO: 09-12-13  
APROBADO: 19-12-13

Palabras Clave: Micosis Endémicas, vigilancia epidemiológica, sensibilidad a la histoplasmina, prueba intradérmica.  
Key words: Endemic Mycoses, epidemiologic surveillance, histoplasmin hypersensitivity, intradermal skin test

Las pruebas cutáneas intradérmicas (PC) son de utilidad en el estudio de las Micosis Sistémicas Endémicas: Histoplasmosis, Paracoccidioidomicosis, Coccidioidomicosis y Blastomicosis Norteamericana. Sus agentes *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides posadasii* o *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis* viven en el suelo, en áreas bien definidas, con humedad y temperatura adecuada, con ecología óptima para el desarrollo de sus agentes etiológicos, constituyendo nichos ecológicos. Generalmente son suelos abonados con deyecciones de gallinas, palomas, pájaros, aves, murciélagos, con materiales orgánicos de animales enfermos, madera y otros variados materiales de importancia de acuerdo a cada enfermedad (Smith, 1971; Negroni, 1997; Taylor et al., 1996; Hajjeh, 1995). Ingresan, generalmente, por vía inhalatoria en individuos y animales sensibles y se ha señalado que los mecanismos por los cuales producen estas enfermedades son la infección primaria, la re-infección y la reactivación de un foco asintomático previo latente (Torres-Rodríguez et al., 2000; McKinsey et al., 1997).

En la primoinfección, en la mayor parte de los casos se producen manifestaciones subclínicas, dando una primoinfección pulmonar y reacciones de hipersensibilidad mediada por

células tipo IV (retardada) frente al antígeno específico entre los 15 y los 40 días siguientes a la infección y formas pulmonares o diseminadas en los casos restantes (Negroni Briz, 1994; Torres-Rodríguez et al. 2000). En infección oportunista asociada al SIDA (ej: histoplasmosis), las PC pueden no mostrar reacción frente al antígeno específico en pacientes anérgicos, como ocurre con alta frecuencia (McKinsey et al., 1997).

La PC se realiza por inoculación intradérmica en el antebrazo de 0.1 ml del antígeno (somático o metabólico, crudo o purificado) preparado preferentemente a partir de la fase parasitaria «*in vitro*», con sobrenadante de células levaduriformes rotas, por ser los de mayor sensibilidad tanto para estas pruebas como para las reacciones serológicas. (Restrepo & Schneidau, 1967; Negroni et al., 1976; Negroni et al., 1979; Bonardello & Guiñazu de Gagliardi, 1979; Elías Costa & Negroni, 1982; Torres-Rodríguez et al. 2000; Burgos et al., 1985; Ampel & Hector 2010). La inoculación se realiza de manera semejante a la reacción de Mantoux para la tuberculina, con antígenos preparados con técnicas estandarizadas y convenientemente diluidos (generalmente 1/100) para evitar reacciones inespecíficas. La dilución más conveniente, es la máxima dilución que proporciona un elevado porcentaje de PC positivas en personas que sufrieron la enfermedad

(Negroni, 1976). La capacidad antigénica debe ser probada en animales inoculados experimentalmente o mediante PC a personas reactivos al antígeno y de capacidad reactiva conocida.

Después de la inoculación, de manera gradual, se manifiesta una reacción cutánea de tipo tuberculínico, con induración, edema y eritema que llega a su máxima intensidad a las 48-72 hs, tiempo de su lectura. Se registra la induración que, de ser igual o mayor a 5 mm de diámetro se considera positiva y se expresa en mm. En algunos individuos puede darse, también, prurito, vesiculación y necrosis en el punto de inoculación.

La PC es indicativa de infección (actual o pasada) y generalmente la resultante de una forma asintomática o subclínica de la enfermedad. No discrimina entre infección actual y pasada, lo que hace que tenga un valor diagnóstico limitado. Su positividad se manifiesta entre los 15 a 40 días siguientes al contacto con el agente causal y se mantienen positivas durante muchos años o durante toda la vida en personas inmuno-competentes, pudiendo disminuir después de los 60 años, de ahí su importancia clínica asociada a estudios serológicos (Torres-Rodríguez et al. 2000, Ampel & Hector, 2010). Sirve para poner en evidencia la inmunidad celular durante el curso de estas enfermedades.

La utilidad de las PC no está cuestionada. Permite el diagnóstico de infección actual cuando se comprueba la infección en lactantes, se asiste al viraje de reacción negativa a positiva y cuando se detecta en individuos que no han habitado zonas endémicas y que no presentan reacciones fuertemente positivas con otros antígenos fúngicos (Torres-Rodríguez et al., 2000).

Para la interpretación de las PC es necesario considerar que:

1. En algunas áreas geográficas, existe un agente de Micosis Endémica exclusivamente el que produce infecciones simples. (Ej: *H. capsulatum* en la Pampa húmeda Argentina).
2. Existen reacciones cruzadas entre hongos causantes de micosis sistémicas (Ej. *H. capsulatum* y *P. brasiliensis*), por lo que es conveniente realizar simultáneamente pruebas con los dos antígenos específicos (histoplasmina y paracoccidioidina), de manera separada, en ambos antebrazos, siendo mayor la reacción obtenida con el antígeno específico (Suárez-Hernández et al., 1992; Torres-Rodríguez et al., 2000).

3. Hay regiones donde están presentes dos agentes de Micosis Endémicas y consecuentemente, pueden existir posibilidad de coinfección dando infecciones dobles (como ocurre con *H. capsulatum* y *P. brasiliensis* en el N.E. Argentino, al N.O. de la provincia de Tucumán (Departamento Trancas), en ciertas regiones de Colombia y en América Central y del Sur (Restrepo et al., 1968; Negroni et al., 1976; van Gelderen de Komaid et al., 1992, van Gelderen de Komaid & Durán, 1995, van Gelderen de Komaid & Borges de Kestelman 1998, van Gelderen de Komaid et al., 1999; Torres-Rodríguez et al., 2000; Canteros et al., 2010). En esta situación, las reacciones a ambos antígenos no siempre deben interpretarse como reacciones cruzadas. La presentación de infecciones simples, a ambos hongos, en individuos diferentes y de dobles reactivos a ambos antígenos (¿infecciones dobles o cruzadas?) permitirá determinar la coexistencia de ambas enfermedades en una región determinada.

La PC es muy útil para estudios epidemiológicos de las Micosis Endémicas para delimitar áreas endémicas, ya que pone en evidencia el índice de reactivos a los antígenos específicos, grado de individuos que sufrieron la infección. Si estos resultados corresponden a residentes permanentes del área, en especial de mujeres y niños, permitirán dimensionar la exposición de los pobladores a los agentes y la existencia de exposiciones reiteradas. La/s fuente/s probable/s de infección, surgirán de considerar estos resultados en relación a las actividades de los pobladores y a las causas que predisponen a la infección (van Gelderen de Komaid et al., 1992, van Gelderen de Komaid & Durán, 1995, van Gelderen de Komaid et al., 1999). La PC, por sí sola, no define un área endémica, ya que, además de establecer el grado de infección en la población, se requiere del cumplimiento de otros requisitos, como la comprobación de la enfermedad en animales de la zona, el aislamiento del agente de fuentes naturales, entre otros (Borelli, 1964; Ajello, 1971; Edwards, 1971)

Solo en el comienzo de la enfermedad activa coexisten la PC positiva y las reacciones serológicas positivas. En enfermedad progresiva avanzada, como consecuencia del déficit de la inmunidad mediada por células, las PC pueden dar resultados falsos negativos como fue observado en formas evolutivas graves de

paracoccidioidomicosis y vuelven a su positividad recién cuando hay mejoría clínica debido a un tratamiento adecuado (Negroni & Robles, 1974).

Por otra parte, la realización de varias PC con un mismo antígeno en un individuo con PC negativa no da falsas reacciones cutáneas o serológicas positivas (Kaufman, 1973), mientras que una sola inyección del antígeno a un reactor positivo puede dar falsas reacciones positivas serológicas a los 10-15 días después de la realización de la PC. Es por eso que se recomienda realizar la extracción de sangre para reacciones serológicas antes de la realización de la PC.

Las PC poseen, también, gran valor pronóstico. Variaciones de sus resultados en enfermedades activas (cambio de negativa a positiva) indica buena respuesta a un buen tratamiento, mejor pronóstico por remisión de la enfermedad. Por el contrario, su negativización en enfermedades progresivas (en pacientes micológicamente confirmados) es índice de gravedad, indica anergia y tiene mal pronóstico (Negroni & Robles, 1974; Amper & Hector, 2010). Se ha observado que el 58 % de los pacientes con formas evolutivas graves de paracoccidioidomicosis y el 30% de las histoplasmosis progresivas presentan PC negativa por anergia (Negroni & Robles, 1974).

Los portadores de formas localizadas, que tienen mejor pronóstico y estado general conservado, fueron siempre reactores positivos.

La vigencia de las pruebas cutáneas esta limitada por diferentes razones que no tienen que ver con la pérdida de su utilidad o su reemplazo por técnicas mejores. El mayor inconveniente para su ejecución radica en que los antígenos fúngicos no están disponibles comercialmente en forma continuada (Amper & Hector 2010). En la R. Argentina, se dispone de los preparados en algunos laboratorios de Universidades Nacionales e Instituciones del Estado, pero no llegan a cubrir todas las necesidades, en especial la de ámbitos privados.

## AGRADECIMIENTOS

Al Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Tucumán, por subsidio al Proyecto 26 D/454 (Directora: Prof. Dra. Aida van Gelderen).

## REFERENCIAS

**Amper, N.M.; Hector, R.F.** (2010). Measuring Cellular Immunity in Coccidioidomycosis: The Time is Now. *Mycopathologia* 169:425-426

**Ajello, L.** (1971). Distribution of *Histoplasma capsulatum* in the United States. pp. 103-122. In A. Balows (Eds): *Proceedings of the Second National Conference*. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, U.S.A.

**Bonardello, N.M.; Guiñazu de Gagliardi, C.** (1979). Intradermoreacciones con coccidioidinas en distintas poblaciones de la provincia de San Luis. *Sabouraudia* 17: 371-376.

**Borelli, D.** (1964). Concepto de reservárea. La reducida reservárea de la paracoccidioidomicosis. *Rev.Dermat.Venez.*4: 71-77.

**Burgos, L.C.; Cano, L.E. and Restrepo, A.** (1985). Purificación de antígenos somáticos del *Paracoccidioides brasiliensis*. Estudio Preliminar. *Rev.Inst.Med.Trop. Sao Paulo* 27:76-81.

**Canteros, C.E.; Madariaga, M.J.; Lee, W.; Rivas, M.C.; Davel, G.; Iachini, R.** (2010). Agentes de micosis endémicas en un área rural de Argentina: estudio seroepidemiológico en perros. *Rev.Iberoam.Micol.*27(1):14-19.

**Edwards, P.Q.** (1971). Histoplasmin sensitivity patterns around the world. *Proceedings of the Second National Conference*. A. Balows, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, U.S.A. 97-102.

**Elías-Costa, M.R.; Negroni, R.** (1982). Fracciones antigénicas de reactivos de las fases levaduriformes de *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis* útiles para las intradermoreacciones. *Revista Argentina de Micología* V(1):5-11.

**Hajjeh, R.A.** (1995). Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin.Infect.Dis.*21(suppl 1): 108-110.

**Kaufman, L.** (1973). Value of immunodiffusion test in the diagnosis of systemic diseases. *Ann.Clin.Lab.Sci.*3:141-146.

- McKinsey, D.S.; Spiegel, R.A.; Hutwagner, L.; Stanford, J.; Driks, M.R.; Brewer, J.; Mala, R.; Gupta, D.L.; Smith, M.; O'Connor, C.; Dall, L.** (1997). Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin. Infect. Dis.* 24: 1195-1203.
- Negróni, P.** (1997). Aislamiento del *Paracoccidioides brasiliensis* de una muestra de tierra del Chaco argentino. *Boletín de la Academia Nacional de Medicina* 45: 513-520.
- Negróni, R.; Robles, A.M.** (1974). El valor pronóstico de la prueba cutánea en paracoccidioidomicosis. *Med. Cut. I.L.A.* 6:453-458.
- Negróni, R.** (1976). Inmunología de las Micosis Sistémicas. 1º parte. *Rev. Asoc. Arg. Microbiol.* 8:117-127.
- Negróni, R.; de Elías Costas, M.R.I.; Bianchi, O.; Galimberti, R.** (1976). Preparación y estudio de un antígeno celular de *Paracoccidioides brasiliensis*, útil para pruebas cutáneas. *Sabouraudia* 14:265-273.
- Negróni, R.; de Elías Costa, M.R.; Golferá, H.; Arechavala, A.** (1979). Estudio de dos antígenos de la fase levaduriforme del *Histoplasma capsulatum* para pruebas cutáneas. *Sabouraudia* 17:151-161.
- Negróni Briz, R.** (1994). Histoplasmosis. En Torres-Rodríguez JM, del Palacio-Herranz A, Guarro-Artigas J, Negróni-Briz R, Pereiro-Miguens M (eds.). *Micología médica*. Barcelona, Masson, : 250-256.
- Restrepo, A.; Schneidau, J.D.** (1967). Nature of the skin-reactive principle in culture filtrates prepared from *Paracoccidioides brasiliensis*. *J. Bact.* 93:1741-1748.
- Restrepo, A.; Robledo, M.; Ospina, S.; Restrepo, M.; and Correa, A.** (1968). Distribution of paracoccidioidin sensitivity in Colombia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 17:25-37.
- Smith, C.D.** (1971). The role of birds in the ecology of *Histoplasma capsulatum*. *Proceedings of the Second National Conference*. A. Balows, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, U.S.A. 140-148.
- Suárez-Hernández, M.; Fernández-Andreu, C.M.; Estrada-Ortiz, A.; Cisneros-Despaigne E.** (1992). Reactividad a la histoplasmina en trabajadores de granjas avícolas en la provincia de Ciego de Ávila, Cuba. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 34: 329-333.
- Taylor, M.L.; Granados, J.; Toriello, C.** (1996). Biological and sociocultural approaches of histoplasmin in the state of Guerrero, Mexico. *Mycoses* 39: 375-379.
- Torres-Rodríguez, J.M.; Ribas-Forcadell, E.; Gascón, J.; López-Jodra, O.; Espasa, M.** (2000). Utilidad diagnóstica de la prueba intradérmica con histoplasmina, en áreas no endémicas de histoplasmosis. *Rev. Iberoam. Micol.* 17: 97-101.
- van Gelderen de Komaid, A.; Durán, E.L.; Madero, A.M., Carrizo, V.** (1992). Histoplasmosis in the northwestern Argentina. Epidemiological survey from Chuscha and La Higuera in Tucumán. *European Journal of Epidemiology* 8(2):206-210.
- van Gelderen de Komaid, A.; Durán, E.L.** (1995). Histoplasmosis in the northwestern Argentina. Prevalence of histoplasmosis capsulati and paracoccidioidomicosis in the population South of Cuscha, Gonzalo and Potrero in the province of Tucumán. *Mycopathology* 129:17-23.
- van Gelderen de Komaid, A.; Borges de Kestelman, I.** (1998). Infección temprana con *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis* en el N.O. de Tucumán. *Boletín Micológico* 13(1,2):5-10.
- van Gelderen de Komaid, A.; Durán, E.L.; Borges de Kestelman, I.** (1999). Histoplasmosis and Paracoccidioidomycosis in the northwestern Argentina III. Epidemiological survey in Vipos, La Toma and Choromoro - Trancas, Tucumán, Argentina. *European Journal of Epidemiology* 15(4): 383-388.

### CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.